کبد چرب

دکتر سید مؤید علویان

متخصص داخلی- فوق تخصص گوارش و کبد
عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله "عج"





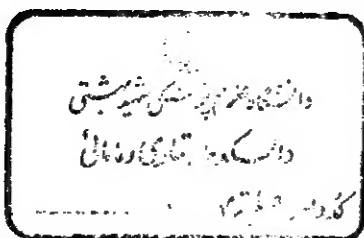
کبد چرب

تألیف

دکتر سیدمؤید علویان

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم‌پزشکی بقیة‌الله «عج»

متخصص داخلی - فوق‌تخصص گوارش و کبد





علویان، موید، ۱۳۴۱ -
کبد چرب/ تالیف موید علویان.— تهران: موسسه فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده : نشر طبیب، ۱۳۸۰.
۳۲ ص.: جدول.
۲۵۰۰ ریال :ISBN 964-456-588-6
فهرستنویسی براساس اطلاعات فیپا.
کتابنامه: ص. ۲۸ - ۳۰.
۱.کبد چرب. ۲.کبد -- بیماریها. الف.عنوان.

۶۱۶/۳۶۲ RC۸٤۸/ک۲ع۸

کتابخانه‌ملی‌ایران ۹۵۲۶-۸۰م
محل نگهداری:

نام کتاب:	کبد چرب
مؤلف :	دکتر سید مؤید علویان
ناشر :	مؤسسهٔ فرهنگی انتشاراتی تیمورزاده - نشر طبیب
طرح جلد :	واحد طراحی انتشارات تیمورزاده (هومن فولادقلم)
نوبت چاپ :	اول ـ تابستان ۱۳۸۰
شمارگان :	۵۵۰۰ جلد
لیتوگرافی :	باختر
چاپ :	زیبا
صحافی :	محمد
بها :	۲۵۰ تومان

مرکز پخش: نشر طبیب
دفتر مرکزی: خیابان کریمخان زند ـ نبش میرزای شیرازی ـ شماره ۱۶۵
طبقه سوم شرقی ● تلفن: ۹۰ ۹۰ ۸۸۰ (۴ خط)
فروشگاه شماره ۱ : بلوار کشاورز ـ خیابان ۱۶ آذر ـ ساختمان کتاب ۱۱۲
● تلفن: ۱۲ ۱۱ ۸۹۵ (۶ خط) ● دورنگار :۱۲ ۱۱ ۸۹۷
فروشگاه شماره ۲ :کتابفروشی جهاد دانشگاهی علوم پزشکی دانشگاه شهید بهشتی
WWW.teimourzadeh.com
E-Mail :teimourzadeh@yahoo.com

شابک ۶-۵۸۸-۴۵۶-۹۶۴
ISBN 964-456-588-6



بسمه‌تعالی

با توجه به رشد روزافزون علم پزشکی و افزایش آگاهی از ماهیت بیماری‌های کبدی که منجر به تشخیص دقیق‌تر و درمان مؤثرتر آنها شده، از میزان مرگ و میر ناشی از بیماری‌های کبدی کاسته شده است. توجه مردم به انجام آزمایشات دوره‌ای و در دسترس بودن آزمایشگاه‌ها سبب شده تا افراد زیادی با اختلال آنزیم‌های کبدی کشف شوند که پس از انجام اقدامات تشخیصی کامل، تشخیص کبد چرب مسّجل می‌شود. براستی چه اقداماتی جهت این بیماران باید انجام داد: آیا اصولاً سیر بیماری خوش‌خیم و یا پیشرونده است؟

توجه به شکل شدیدتر کبد چرب یعنی استئاتو هپاتیت غیرالکلی که می‌تواند منجر به بیماری مزمن کبدی از جمله سیروز شود حایز اهمیت است. ما در این بحث ابتدا به علل و عوامل شناخته شدهٔ سیر بالینی و پاتوژنز کبد چرب به طور کلی اشاره نموده و سپس در مورد استئاتوهپاتیت غیرالکلی به طور جداگانه بحث خواهیم کرد. امیدوارم که با مطالعهٔ دقیق آن همکاران پزشک به خصوص پزشکان جوان بتوانند جهت طبابت روزانه خود از آن بهره ببرند.

دکتر سید مؤید علویان

بهار ۱۳۸۰

آدرس مؤلف: تهران، بلوارکشاورز، خیابان وصال‌شیرازی، روبروی سازمان انتقال خون تهران نبش کوچه فردانش، پلاک۹۲، طبقه دوم تلفن: ۸۹۶۳۸۶۳ ۸۹۶۷۹۲۳

فهرست



نکات کلیدی

☑ کبد چرب در نتیجهٔ بسیاری از بیماری‌ها و حالت‌ها از جمله مصرف الکل، بیماری‌های متابولیک، مصرف داروها و اختلالات تغذیه‌ای رخ می‌دهد.

☑ مکانسیم بروز کبد چرب متعدد است. مهم‌ترین آنها کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب کبدی به دلیل اختلال عملکرد[1] میتوکندری‌ها است.

☑ در اکثر موارد بدون علامت می‌باشد و طی یک آزمایش روتین کشف می‌شود.

☑ یکی از علل نادر نارسایی فولمینانت کبدی، کبد چرب است.

☑ حساسیت سونوگرافی و سی‌تی‌-اسکن در تشخیص کبد چرب ۶۰ درصد است.

☑ در موارد علایم بالینی کبد چرب، بالا بودن آنزیم‌های کبدی بیش از ۶ ماه و یا در مواردی که تشخیص کبد چرب مورد شک باشد انجام بیوپسی کبد ضروری است.

☑ حذف عوامل زمینه‌ای، درمان کبد چرب است.

1. Dysfunction

کبد چرب[۱] (استئاتوز[۲] و استئاتوهپاتیت[۳])

مقدمه

کبد نقش مهمی در ذخیره‌سازی و متابولیسم لیپیدها برعهده دارد. کبد طبیعی حاوی حدود ۵گرم لیپید در ۱۰۰ گرم وزن خود بوده که از این میزان، ۱۴٪ تری‌گلیسیرید، ۶۴٪ فسفولیپید، ۸٪ کلسترول و ۱۴٪ آن را اسیدهای چرب تشکیل می‌دهند. هرگاه میزان لیپید بیش از ۵ درصد وزن کبد بوده و یا بیش از ۵ درصد از هپاتوسیت‌ها حاوی قطرات چربی باشند، به این حالت «کبد چرب» گفته می‌شود (۱). در کبد چرب امکان افزایش لیپید کبد به ۵۰ درصد وزن آن نیز وجود دارد. در این حالت بیش از نیمی از چربی‌ها را تری‌گلیسیرید تشکیل می‌دهد. بیماری کبد چرب، بیماری شایعی در جامعه است و در یک سوم از اتوپسی‌های انجام شده بر روی افراد بالغ که مرگ آنها ناشی از حوادث بوده و در زمان حیات علایم این بیماری در آنها دیده نشده، مشاهده شده است (۲). توزیع رسوب چربی در کبد با توجه به نوع، عامل و مدت بیماری به صورت ماکروویزیکولر (قطرات چربی هسته را به کنار زده) و یا میکروویزیکولر (قطرات کوچک چربی در اطراف هسته) دیده می‌شود. کبد چرب در نتیجهٔ بسیاری از بیماری‌ها ایجاد می‌شود (۳). جدول شمارهٔ (۱-۱) مهم‌ترین علل کبد چرب را نشان می‌دهد.

تجمع چربی در کبد در نتیجهٔ اختلال در یکی از چرخه‌های گردشی بین هپاتوسیت‌ها و بافت‌های چرب حاصل می‌شود (۴). این چرخه‌ها عبارتند از:

۱. افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد[۴]
۲. افزایش تولید اسیدهای چرب آزاد در کبد
۳. کاهش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب
۴. کاهش تولید و ترشح VLDL[۵]

تظاهرات بالینی

اکثر بیماران بدون علامت هستند و به دنبال بررسی هپاتومگالی و یا بررسی علل اختلالات خفیف در آمینوترانسفرازهای[۶] سرمی و یا آلکالن فسفاتاز[۷]، در معاینات معمول توسط پزشک این بیماری تشخیص داده می‌شود. گاهی به دنبال انجام سونوگرافی به علل مختلف مثل سنگ‌های صفراوی، بیماری کبد چرب یافت می‌شود. در برخی موارد کبد چرب می‌تواند با خستگی و احساس ناراحتی در ربع فوقانی و راست شکم

---

1. Fatty liver
2. Steatosis
3. Steatohepatitis
4. Free Fatty Acid
5. Very Low Density Lipoproteine
6. Aminotransferase
7. Alkaline Phosphatase

همراه باشد. در موارد شدید و حاد کبد چرب علایم و نشانه‌های یرقان، درد شکم، تهوع، استفراغ، کبد بزرگ و دردناک نیز دیده می‌شود. به هر حال بیماری‌های دیگری که همراه با کبد چرب هستند، نیز علایم خود را به همراه دارند (۳).

اقدامات تشخیصی

اختلالات آزمایشگاهی در کبد چرب معمولاً خفیف است و در اکثر موارد افزایش خفیفی در آمینوترانسفرازهای سرمی، آلکالن فسفاتاز و یا گاماگلوتامیل‌ترانس پپتیداز[۱] (GGT) دیده می‌شود. انفیلتراسیون چربی در کبد با سونوگرافی تشخیص داده می‌شود. در سونوگرافی میزان اکوی پارانشیم کبد افزایش می‌یابد. میزان حساسیت سونوگرافی حدود ۶۰ درصد است. این حساسیت به میزان انفیلتراسیون چربی در کبد بستگی دارد. در مواردی که بیش از نیمی از هپاتوسیت‌ها، حاوی انفیلتراسیون ماکروروزیکولی چربی باشد این حساسیت به ۸۰ تا ۹۰ درصد افزایش می‌یابد. در بیمارانی که به وسیله روش‌های تصویربرداری و شرح‌حال، کبد چرب آنها تشخیص داده شده، بیوپسی کبد توصیه نمی‌شود. در مواردی که علایم در فرد وجود دارد (دچار خستگی بارز است) و آنزیم‌های کبدی بیش از ۶ ماه بالا است، انجام بیوپسی کبد توصیه می‌شود (۳). در بررسی نمونه‌های کبدی با میکروسکوپ نوری و پس از ثبوت آن با فرمالین، واکوئل‌های خالی در

جدول(۱-۱): علل بیماری کبد چرب
(کتاب بیماریهای کبد - شیف 1999)

مزمن
- مصرف الکل
- چاقی
- دیابت قندی
- عمل جراحی bypass ژوژنوایلئال
- سوءجذب پروتئین - کالری
- تغذیه کامل وریدی
- اختلال توارثی در اکسیداسیون میتوکندری اسیدهای چرب
- بیماری‌های متفرقهٔ کبدی (هپاتیت مزمن)، بیماری ویلسون
- بیماری‌های سیستمیک(بیماری‌التهابی‌روده وایدز)

حاد
- کبد چرب حاملگی
- سندرم ری
- مسمومیت با مواد توکسیک (تتراکلریدکربن، تری‌کلرواتیلن، فسفر، فیالوریدین)
- داروها (تتراسیکلین، اسید والپروئیک، آمیودارون و کورتیکواستروئیدها)

سیتوپلاسم هپاتوسیت‌ها دیده می‌شوند. در برخی بیماران ارتشاح چربی یا حالت شدیدتر و به صورت نکروز هپاتوسلولر، ارتشاح متوسط تا شدید لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و فیبروز همراه است که در بخش بعدی به تفصیل بحث خواهدشد.

1. Gamma glutamyl transpeptidase



نکات کلیدی

☑ داروهایی که مصرف آنها می‌تواند با ایجاد NASH همراه شود را بشناسید:

آمیودارون، پرهگزاین مالئات، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌ها، تاموکسی‌فن، نیفیدیپین، دیلتیازم، کلروکین.

الکل و کبد

در مطالعات انجام شده، نقش مصرف الکل در ایجاد کبد چرب، در انسان و حیوانات، با رژیم غذایی کافی و کامل به اثبات رسیده است (۵). عامل اصلی در پاتوژنز کبد چرب الکلی، افزایش میزان اسیدهای چرب تحویلی به کبد است. منشاء اسیدهای چرب به روش مصرف الکل (حاد یا مزمن) بستگی دارد. به دنبال مصرف مقادیر زیاد الکل و به دلیل هیدرولیز تری‌گلیسیریدهای موجود در بافت چربی، مقادیر زیادی اسید چرب در دسترس قرار می‌گیرد (۶) و این حالت مشابه آزاد شدن مقادیر زیاد اپی‌نفرین به دنبال استرس می‌باشد. ولی در موارد مصرف مزمن الکل منشاء اسیدهای چرب، از غذای مصرفی است و در صورت مصرف غذاهای پرچرب این حالت تشدید می‌شود. افزایش تولید و کاهش degradation اسیدهای چرب در کبد به دنبال مصرف مزمن الکل دیده می‌شود (۳). اثرات الکل در نتیجهٔ افزایش نسبت NADH[1] به NAD+ است. گرچه در نتیجهٔ افزایش NADPH اسید چرب بیشتری تولید می‌شود ولی احتمالاً کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب عامل مهم‌تری است (۷). در اثر افزایش نسبت NADH به NAD+ اکسیداسیون اسیدهای چرب مهار می‌شود. این مهار در نتیجه تأثیر بر روی بتا-اکسیداسیون اسپیرال اسیدهای چرب و چرخهٔ کربس[2] می‌باشد. همان‌طور که می‌دانید در چرخهٔ کربس طی فرایند اکسیداسیون استیل‌کو-آ[3] به دی‌اکسیدکربن تبدیل می‌شود. به دنبال مصرف الکل مقادیر زیادی استیل‌کو-آ حاصل از متابولیسم آن تولید می‌شود که با استیل‌کو-آ که از اسیدهای چرب منشأ می‌گیرد در ورود به چرخهٔ کربس رقابت می‌کند. در نتیجهٔ مصرف الکل، اکسیداسیون اسیدهای چرب کاهش می‌یابد. عوامل دیگری از جمله کاهش کارنی‌تین پالمیتول ترانسفراز یک[4] نیز مطرح شده است. تولید تری‌گلیسیرید از اسیدهای چرب در نتیجهٔ افزایش a-glycerophosphate و افزایش فعالیت آنزیم میکروزومی L-a- glycerophosphate acyltransferase تشدید می‌شود.

کبد چرب به طور شایع، به دنبال مصرف مقادیر اندک یا زیاد الکل، حتی برای مدت زمان کوتاهی، دیده می‌شود. انفیلتراسیون شدید چربی می‌تواند با خستگی، ضعف، بی‌اشتهایی، تهوع، احساس ناخوشی در شکم و هپاتومگالی دردناک همراه باشد. در بیمارانی که در بیمارستان بستری می‌شوند تا ۱۵ درصد موارد یرقان دیده می‌شود. در موارد بسیار شدید و به دلیل پیشرفت بیماری کبد چرب به سیروز، احتباس املاح، هیپرتانسیون پورت همراه با اسپلنومگالی و خونریزی واریس، دیده می‌شود (۸). افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای سرمی و آلکالن‌فسفاتاز سرمی

---

1. Nicotid Amid Adenine Dehydrogenise
2. Crebse Cycle
3. Acetyl CO
4. Carnitine Pulmitoyl Transferase I

شایع است و به طور اختصاصی میزان افزایش آسپارتات آمینوترانسفراز[۱] (AST) بیش از آلانین آمینوترانسفراز سرمی[۲] (ALT) است. ممکن است کلستاز همراه با افزایش قابل توجه آلکالن فسفاتاز سرمی همراه با درد ربع فوقانی و راست شکم، تب و لکوسیتوز دیده شود که با انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی اشتباه می‌شود (۹).

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی نمی‌توانند در تمام موارد بین کبد چرب، هپاتیت الکلی و سیروز افتراق قایل شوند.

درمان کبد چرب الکلی، حذف کامل مصرف الکل و مصرف غذاهای متعادل است. در چنین شرایطی تجمع غیرمعمول چربی در کبد طی مدت ۱ الی ۴ هفته از بین می‌رود. با قطع مصرف الکل ممکن است علایم ناشی از محرومیت الکل به صورت تحریک‌پذیری، اضطراب، ترمور، تعریق و بی‌خوابی دیده شوند. افتراق این علایم از آنسفالوپاتی کبدی مشکل است. کبدچرب الکلی معمولاً برگشت‌پذیر است ولی تداوم مصرف الکل سبب هپاتیت الکلی و سیروز می‌شود.

چاقی و کبد

کبد چرب در افراد چاق شایع است و به شدت چاقی ارتباط دارد و در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد، چاقی مفرط دیده می‌شود (۱۰). استئاتوهپاتیت غیرالکلی[۳] (NASH) نیز با چاقی ارتباط دارد. دیابت قندی و هیپرتری‌گلیسیریدمی در افراد چاق نیز شایع هستند. اکثر موارد بدون علامت می‌باشند. هپاتومگالی در ۹۰ درصد موارد دیده می‌شود.

میزان ALT بیش از AST افزایش می‌یابد ولی از این نسبت نمی‌توان در افتراق کبد چرب از کبد چرب الکلی استفاده نمود. کبد چرب در غیاب التهاب، فیبروز و در پی‌گیری ۹/۸ ساله، به سمت سیروز پیشرفت نکرده است ولی NASH با سیر آهسته‌ای می‌تواند به سیروز منجر شود (۱۱).

دیابت و کبد

هپاتومگالی در بیماران مبتلا به دیابت به دلیل تجمع گلیکوژن یا چربی است. در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک کنترل نشده، عامل اصلی هپاتومگالی و بالابودن آمینوترانسفرازهای سرمی تجمع گلیکوژن است و در صورت کنترل هیپرگلیسمی، هپاتومگالی برطرف می‌شود(۱۲). کبد چرب در بیماران مبتلا به دیابت قندی نوع یک شایع نیست ولی در نیمی از مبتلایان به دیابت قندی نوع دو، دیده می‌شود. علت ارتشاح چربی در کبد مبتلایان به دیابت قندی نوع یک، افزایش آزادسازی اسیدهای چرب از بافت‌های چربی ثانوی به هیپرگلیسمی و فقدان انسولین است ولی در دیابت قندی نوع دو، علت آن افزایش اسیدهای چرب با منشأ غذایی و متابولیسم کربوهیدرات‌ها و تبدیل آن به اسیدهای چرب است. در بیماران مبتلا

1. AST = Aspartate aminotransferase
2. ALT = Alanine aminotransferase
3. NASH = Nonalcoholic Steatohepatits

به دیابت قندی نوع دو با استفاده از محدودیت مصرف چربی و مواد نشاسته‌ای و کاهش وزن، کبد چرب بهبود می‌یابد. عمل جراحی bypass ژوزونوایلئال در کاهش وزن بیمارانی با چاقی مفرط مؤثر است ولی به دلیل بروز عوارض جدی از جمله بیماری پیشرونده کبدی ناشی از ارتشاح چربی در آن (تری‌گلیسیرید) امروزه منسوخ شده است.

سوء تغذیه

در کودکان مبتلا به بیماری کواشیوکور[۱]، کبد چرب و فیبروز خفیف پری‌پورتال دیده می‌شود(۳). کبد چرب با تجویز غذای پرپروتئین برطرف می‌شود. خوشبختانه کبد چرب در این حالت به سیروز تبدیل نمی‌شود. شایع‌ترین مکانیسم ارتشاح چربی در کبد، کاهش تولید لیپوپروتئین‌ها و در نتیجه کاهش خروج چربی‌ها از کبد است.

تغذیهٔ وریدی

در موارد استفاده از تغذیه وریدی در بزرگسالان، افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی، آلکالن فسفاتاز و بیلی‌روبین سرم مشاهده شده است. نمونه‌برداری از کبد وجود ارتشاح چربی همراه با کلستاز و التهاب را نشان می‌دهد. تغییرات ایجاد شده پس از قطع تغذیهٔ وریدی برطرف می‌شود. در نوزادان اگر تغذیهٔ وریدی به صورت طولانی‌مدت ادامه یابد، احتمال بروز فیبروز غیرقابل برگشت و سیروز وجود دارد. علت کبدچرب، مصرف مقادیر زیاد کربوهیدرات نسبت به کل کالری می‌باشد (۱۳).

کبد چرب حاملگی

کبد چرب حاملگی یک حالت نادر، جدّی و بالقوه تهدید کنندهٔ زندگی است که در سه ماههٔ سوم بارداری رخ می‌دهد. احتمال وقوع ان یک مورد در ده هزار بارداری است (۱۴).

بیماری در حاملگی‌های اول، دوقلویی و جنین مذکر شایع‌تر است. شکایت‌های شایع عبارتند از: خستگی، تهوع، استفراغ، سردرد و درد قسمت‌های فوقانی شکم و در صورت شدت یافتن بیماری، زردی و نارسایی کبدی بروز می‌نماید. در این بیماری ارتشاح میکرووزیکولر چربی با غلبه در ناحیه سنتری لوبولار دیده می‌شود.

علت این بیماری به درستی مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد که اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری‌ها دچار اختلال شده باشد. درمان این حالت، ختم به حاملگی است.

سندرم ری

سندرم ری[۲] همراه با کبد چرب و آنسفالوپاتی در کودکان مشخص می‌شود و به طور شایعی به دنبال یک بیماری ویرال (تب و علایم تنفسی) بروز می‌کند. این بیماری با خطر مرگ و میر بالایی همراه است (۳).

در برخی موارد بیماری ویرال قابل شناسایی،

1. Kwashiorkor
2. Reye's Syndrome

آبله مرغان است و اغلب مبتلایان به این بیماری تحت درمان با آسپیرین بوده‌اند. استفراغ همیشه قبل از بروز آنسفالوپاتی دیده می‌شود. آزمایش خون افزایش آمینوترانسفرازهای سرمی، مختصری افزایش در بیلی‌روبین سرم، بالا بودن سطح آمونیاک خون، طولانی شدن زمان پروترومبین و گاهی هیپوگلیسمی را نشان می‌دهد. نمونه‌برداری از کبد، ارتشاح میکرووزیکولر و انتشار چربی در کبد را نشان می‌دهد.

مسمومیت با سموم

- ارتشاح منتشر چربی همراه با نکروز سنتری لوبولر به دنبال تماس طولانی‌مدت با برخی حلال‌ها (تتراکلریدکربن) مشاهده شده است. لذا باید به شغل فرد توجه نمود و احتمال تماس با حلال‌ها را مدنظر قرار داد.
- استنشاق تری‌کلرواتیلن[1] می‌تواند به ارتشاح چربی و نکروز کبدی منجر شود و این ماده در چسب‌ها و حلال‌های صنعتی دیده می‌شود.
- بلع فسفر می‌تواند ابتدا به تهوع، استفراغ و درد شکم و پس از ۴ تا ۵ روز به یرقان منجر شود. نکروز و ارتشاح چربی ممکن است به نارسایی فولمینانت کبدی و مرگ بیمار بیانجامد.
- تجربهٔ تلخ مصرف فیالوریدین[2] که یک آنالوگ تیمیدین است، در درمان بیماری هپاتیت مزمن B و بروز ضایعات شدید کبدی در مصرف کنندگان آن هنوز در ذهن محققین باقی مانده است. پاتولوژی کبد در این بیماران ارتشاح میکرووزیکولر چربی و تغییرات بارز میتوکندری‌ها را نشان داد (۱۵).

داروها

مصرف خوراکی تتراسیکلین می‌تواند به ارتشاح میکرووزیکولر چربی در کبد منجر شود. این حالت وابسته به دوز می‌باشد و مهم‌ترین مکانیسم آن کاهش تولید و ترشح VLDL است.

مصرف اسیدوالپروئیک (داروی ضدصرع) به ندرت موجب ارتشاح میکرووزیکولر چربی می‌شود. این حالت در کودکان، خطر پیشرفت به نارسایی کبدی و مرگ را به دنبال دارد. اختلالات کبدی معمولاً ۲ تا ۴ ماه پس از شروع دارو عارض می‌شود.

- مصرف آمیودارون[3] (داروی بسیار مؤثر در آریتمی‌های قلبی) به طور شایع با افزایش، آمینوترانسفرازهای سرمی همراه است. در موارد مصرف مزمن این دارو ارتشاح ماکرووزیکولر چربی در کبد دیده می‌شود. این حالت مشابه هپاتیت الکلی می‌باشد. در صورت مشاهده ضایعات کبدی، مصرف آمیودارون باید قطع شود.
- مصرف ترکیبات کورتیکواستروئیدی با مقادیر بالا به بروز کبد چرب منجر شده و این حالت اغلب در کودکان دیده می‌شود. علت کبد چرب افزایش آزادسازی اسیدهای چرب از بافت‌های چربی است و با قطع مصرف دارو برطرف می‌شود.

---

1. Trichloroethylene
2. Fialuridine
3.

استئاتوهپاتیت غیرالکلی

نکات کلیدی

☑ NASH به‌طور شایع با چاقی، دیابت قندی غیروابسته به انسولین و هیپرلیپیدمی همراه است.

☑ NASH بیماری خاص افراد چاق نیست و در سایر افراد نیز دیده می‌شود.

☑ NASH در نتیجهٔ مصرف دارو نیز بروز می‌کند. گرفتن تاریخچهٔ دقیق مصرف دارو اهمیت دارد.

☑ بیماری در خانم‌ها شایع‌تر از آقایان است و اغلب بیماران بدون علامت هستند.

☑ هپاتومگالی شایع‌ترین یافته در معاینهٔ فیزیکی است.

☑ میزان ALT معمولاً از AST بالاتر است.

☑ تغییرات چربی، نکروزفوکال و ارتشاح PMN و مونونوکلئر در کبد از خصوصیات هیستولوژیک NASH می‌باشد.

☑ اصلاح بیماری زمینه‌ای، درمان انتخابی در NASH است.

تاریخچه

استئاتوهپاتیت غیرالکلی[1] که به اختصار به آن NASH گفته می‌شود، اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط Ludwig و همکارانش شرح داده شد (۱۶). این اصطلاح در موارد وجود تریاد هیستولوژیک هپاتیت الکلی یعنی کبد چرب (استئاتوز)، نکروز هپاتوسلولر و التهاب کبدی و در غیاب مصرف قابل توجه الکل به کار می‌رود (۱۷و۱۶).

شیوع واقعی NASH به درستی معلوم نیست ولی در سراسر دنیا و در ۱/۲ تا ۹ درصد موارد بیوپسی‌های انجام شده از کبد گزارش شده است(۱۸). به نظر می‌رسد که شیوع NASH در جامعه بیش از موارد گزارش شده باشد و بسیاری از مبتلایان بدون علامت بوده و هرگز شناخته نمی‌شوند. بسیاری از بیماران با بالا بودن سطح آمینوترانسفرازهای سرمی و منفی بودن آزمون‌های هپاتیت‌های ویرال ممکن است مبتلا به NASH باشند. به‌نظر می‌رسد که گزارش و کشف موارد NASH در سالهای اخیر افزایش یافته است.

NASH در بیماران مؤنث، به شدت چاق، دیابتی و با سابقهٔ جراحی bypass ژوژونوایلئال و دریافت کنندگان برخی داروها شایع تر است (۲۱ و ۲۰ و ۱۹ و ۱۶). البته در مواردی که بیماران جهت بررسی آنزیم‌های کبدی بالا مراجعه می‌کنند، به نظر می‌رسد که در آقایان شایع‌تر است (۲۲).

بیماران مبتلا به NASH معمولاً علامت و شکایتی در ارتباط با بیماری خود ندارند و فقط ممکن است مختصری احساس ناخوشی مبهم در شکم داشته باشند. میزان ALT و AST معمولاً بالا است. تشخیص NASH براساس یافته‌های پاتولوژیک تأیید می‌شود. یافته‌های هیستولوژیک شامل ارتشاح ماکروویکولر چربی، التهاب و فیبروز پارانشیمال، سیروز و وجود اجسام مالوری است (۲۳ و ۱۷ و ۱۶).

تصور عمومی بر آن است که NASH خوش‌خیم و غیرپیشرونده است. ولی پیشرفت به سمت سیروز مشاهده شده است. برخی از محققین دریافته‌اند که سیروز در افراد به شدت چاق و به دنبال متامورفوز چربی در کبد رخ می‌دهد و از طرفی دیگر مرگ و میر سیروز در افراد چاق نیز بیشتر است (۲۵ و ۲۴).

NASH چیست؟

هپاتیت غیرالکلی یک ترم شناخته شده در توصیف مشکل هیستولوژیک ضایعه کبدی در نتیجهٔ مصرف طولانی مدت الکل است (۲۷ و ۲۶).

این حالت اغلب با موارد زیر همراه است:

۱. وجود اجسام مالوری هیالین[2]، وجود التهاب با غالبیت پلی‌مرفونوکلئرها و همراه با تغییرات چربی (استئاتوز).

۲. فیبروز که از نواحی پری‌واسکولر تا اسکار و تشکیل Septa متغیر است. در NASH **تغییرات فوق بدون وجود سابقهٔ مصرف الکل** دیده می‌شوند.

---

1. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)
2. Mallory hyaline bodies

NASH از آسیب پری‌ونولر شروع می‌شود ولی در موارد شدید فضاهای پورت نیز درگیر می‌شوند و نکروز و تغییرات فیبروز نیز دیده می‌شوند (۲۸).

Powell و همکارانش (۲۹) معیارهای تشخیصی جهت تشخیص NASH ارائه کرده‌اند که عبارتند از:

۱. بیوپسی کبد: وجود ارتشاح ماکرووزیکولر چربی (متوسط تا شدید) همراه با التهاب (لوبولار یا پورتال) با یا بدون اجسام مالوری، فیبروز و یا سیروز.

۲. وجود دلایل قانع کننده دال بر عدم مصرف الکل (مصرف الکل کمتر از ۴۰ گرم اتانل در هفته) که باید توسط سه پزشک مستقل و به وسیلهٔ گرفتن تاریخچهٔ دقیق و تأیید آن با مشاوره توسط خانوادهٔ فرد، اثبات گردد. اندازه‌گیری تصادفی سطح اتانل نیز منفی باشد و در صورت وجود امکانات میزان سرمی Desialylated Transferrin (یک مارکر مصرف الکل) منفی باشد (۳۰).

۳. عدم وجود شواهد سرولوژیک هپاتیت B و C.

ما اعتقاد داریم که تشخیص NASH با وجود HBc Ab منافاتی ندارد ولی به هرحال در بیماران HBs Ag مثبت یا HCV Ab مثبت نمی‌توان NASH را مطرح کرد و منفی بودن HBs Ag و یا HCV Ab ضروری است (۱۶).

علل و بیماری‌های همراه

شیوع NASH در جمعیت عمومی شناخته شده نیست. ولی در ۹ درصد موارد بیوپسی کبد در کشورهای غربی و ۱/۲ درصد موارد بیوپسی کبد دیده می‌شود (۳۱).

گرچه NASH در بیماران در دههٔ دوم عمر گزارش شده است ولی اکثر موارد در بیماران در سنین دههٔ پنجم و ششم زندگی دیده می‌شوند(۳۲). بیماری در خانم‌ها شایع‌تر است (۶۵ تا ۸۳٪ موارد) ولی در مطالعهٔ Bacon و همکارانش شیوع بیشتر NASH در آقایان ذکر شده‌است (۲۲). شیوع بیشتر NASH در خانم‌ها ممکن است به علت اثرات هورمونی و یا شیوع بیشتر چاقی باشد ولی به درستی معلوم نیست. گرچه پاتوژنز NASH مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد عوامل متعدد در بروز آن دخیل باشند. چاقی، ابتلا به دیابت، ابتلا به هیپرلیپیدمی و مجموعهٔ این چند عامل دیده می‌شوند.

چاقی

گرچه NASH در همهٔ افراد دیده می‌شود (۲۸) ولی چاقی شایع‌ترین حالت همراه با NASH می‌باشد. در اکثر مطالعات انجام شده بین ۶۹ تا ۱۰۰ درصد بیماران چاق بوده‌اند (۲۰). اکثر مبتلایان به NASH بین ۱۰ تا ۴۰ درصد سنگین‌تر از وزن ایده‌آل می‌باشند و از سوی دیگر درمان‌های جراحی جهت کاهش وزن آنان نیز ممکن است سبب تشدید بیماری کبدی آنان شود. عدم کارکرد مناسب کبد به دنبال جراحی Bypass روده ممکن است به نارسایی کبد منجر شود و به همین دلیل امروزه جراحی Bypass ژوژنوم به ایلئوم جهت درمان چاقی به کار نمی‌رود.

دیابت قندی غیروابسته به انسولین

دیابت قندی غیروابسته به انسولین و بالا بودن سطح گلوکز خون در ۳۴ تا ۷۵ درصد بیماران مبتلا به NASH گزارش شده است (۲۳). در اتوپسی بیماران دیابتی مبتلا به نوع دو که چاق نیز نبوده‌اند تا $\frac{۱}{۳}$ موارد استئاتوز کبدی یافت شده است. استئاتوز در این بیماران ممکن است به دلیل افزایش مزمن سطح انسولین (و نه هیپرگلیسمی) باشد و به همین دلیل در دیابت نوع دو، استئاتوز کبدی شایع‌تر از دیابت نوع یک است. علاوه بر چاقی و دیابت وابسته به انسولین و یا هیپرگلیسمی، Wanless و Lentz (۲۱) نشان داده‌اند که شیوع NASH در بیمارانی که برای مدت بیش از یک هفته درمان وریدی با گلوکز داشته‌اند و هم چنین در افراد چاقی که در یک ماه اخیر خود را لاغر کرده‌اند (وزن از دست داده‌اند) بیش از افراد چاق بدون کاهش وزن بوده است.

هیپرلیپدمی

هیپرلیپدمی (هیپر تری‌گلیسریدمی، هیپرکلسترولمی یا هر دو) یک اختلال شایع، که در ۲۰ تا ۸۱٪ بیماران با NASH دیده می‌شود و گاهی با دیابت قندی همزمان دیده می‌شود (۲۸، ۲۷، ۲۶).

از طرفی، برخلاف سایر مطالعات انجام شده، Bacon و همکارانش (۲۲) نشان داده‌اند که ۱۴ تا ۳۳ درصد بیماران مبتلا به NASH دارای وزن، قندخون و سطح لیپید طبیعی می‌باشند.

برای فهم این که چرا چربی در سلول‌های

جدول (۳-۱): فاکتورهای همراه با NASH

عوامل متابولیک:
• چاقی
• دیابت غیروابسته به انسولین و هیپرگلیسمی
• هیپرلیپیدمی
• کاهش سریع وزن
• محرومیت غذایی به مدت طولانی و کواشیوکور
• تغذیهٔ کامل وریدی
اعمال جراحی:
• Bypass ژوژونوم و Bypass معده جهت درمان چاقی
• گاستروپلاستی برای چاقی مفرط
• Bilio pancreatic diversion
• رزکسیون وسیع رودهٔ کوچک (سندروم رودهٔ کوتاه)
درمان دارویی:
• آمیودارون، Prehexiline maleate، گلوکوکورتیکوئیدها، استروژن‌های سنتتیک، تاموکسی‌فن
عوامل متفرقه:
• دیورتیکولوزژوژونال با رشد بیش از حد باکتری
• لیپودیستروفی پارشیل
• آبتا لیپوپروتئینمی
• بیماری وبر-کریستین
• بیماری ویلسون
• هیپولیپوپروتئینمی

کبدی رسوب می‌کند، نیاز به درک صحیح از مسیرهای پایهٔ متابولیسم چربی در بدن وجود دارد. چربی در مخاط روده‌ها جذب شده و به صورت شیلومیکرون وارد گردش خون می‌شود. شیلومیکرون‌های در گردش، چربی را به بافت چربی می‌دهند و در آنها به شکل تری‌گلیسرید ذخیره می‌شوند. در هنگام محرومیت از غذا، بدن از این ذخیره استفاده می‌نماید. در هنگام تحریک

اپی‌نفرین، کورتیکواستروئید و دیگر هورمون‌های در گردش، بافت‌های چربی، چربی را به صورت اسیدهای چرب آزاد رها می‌کنند و آنها را به کبد تحویل می‌دهند. به محض ورود اسیدهای چرب ازاد به کبد دو مسیر طی می‌شود.

۱. در میتوکندری‌ها اکسید شده و انرژی (ATP) آزاد می‌کنند.

۲. به گلیسیرید تبدیل و در VLDL بسته‌بندی می‌شوند و به داخل گردش خون ترشح شده و مجدداً به بافت‌های چربی باز می‌گردند.

علاوه بر دریافت اسیدهای چرب آزاد از بافت‌های چربی، کبد در هنگام مصرف زیاد مواد کربوهیدرات، آنها را به چربی تبدیل می‌نماید.

علل تجمع تری‌گلیسیرید مازاد در کبد (استئاتوز) را می‌توان به دلیل افزایش تولید داخل کبدی اسیدهای چرب و افزایش ورود چربی به کبد از بافت‌های چربی دانست. از طرفی دیگر هر عاملی که در چرخهٔ پیچیدهٔ تبدیل تری‌گلیسیریدها به VLDL و ترشح آنها به صورت کمپلکس‌های لیپوپروتئینی اختلال ایجاد نماید، می‌تواند سبب استئاتوز کبدی شود.

پاتوژنز

پاتوژنز NASH به درستی معلوم نیست. اما به نظر می‌رسد که بیش از یک مکانیسم در روند آن دخالت دارند. استئاتوز به طور شایع در موارد سوءتغذیه پروتئین - انرژی، چاقی، گرسنگی حاد، مصرف بیش از حد کربوهیدرات و درمان با کورتیکواستروئیدها دیده می‌شود که به نظر می‌رسد که مکانیسم واحدی در تجمع تری‌گلیسیرید در این حالت وجود دارد (۳۳).

تجمع چربی در کبد می‌تواند در نتیجهٔ افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد، افزایش تولید آن در کبد، کاهش بتا-اکسیداسیون FFA و کاهش تولید یا ترشح VLDL و هم چنین افزایش سطح FFA در بافت کبد بیماران چاق مشاهده شود. اسیدهای چرب آزاد بسیار فعال بوده و موجب آسیب‌های بیولوژیک به غشاءهای سلولی شده و عملکرد مناسب کبد را مختل می‌کنند (۲۹).

ارتباط بین استئاتوز، استئاتوهپاتیت و فیبروژنز هنوز به درستی مشخص نشده است. پراکسیداسیون کبدی لیپیدها می‌تواند واسطه‌های سمی را تولید نماید که سبب پاسخ التهابی در کبد می‌شوند (۳۳). به هر حال کبد چرب تنها و بدون هپاتیت بسیار شایع‌تر از استئاتوهپاتیت است. بنابراین معلوم نیست که آیا تجمع چربی در کبد مسئول بروز التهاب است و یا التهاب به عنوان محرک سبب اختلال عملکرد و در نتیجه استئاتوز می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که ارتشاح اسیدهای چرب می‌تواند تولید بافت فیبروز در کبد را افزایش دهد.

اولین حادثه در بروز و پیدایش فیبروز، فعال شدن لیپوسیت‌های کبدی (یا سلول‌های Ito در فضای دیس‌ساب اندوتلیال[1] توسط عواملی مثل

1. Subendothelial Disse Space

Table(2-3): Clinical and Pathological series of NASH (40)

Source	n	Mean age (years)	Female (%)	Obesity (%)	Diabetes/ raise glucose (%)	Hyper lipidaemia (%)	No symptoms of liver disease(%)	Increased fibrosis/ cirrhosis
A								
Ludwig et al (1980)	20	54	65	90	50	67	NA	15
Adler and Schaffner (1979)	29	46	76	100	2	48	NA	47
Ltoh et al (1987)	16	52	75	100	5	63	NA	19
Diehl et al (1988)	39	52	81	71	55	20	77	39
lee (1989)	49	53	78	69	51	NA	100	34
Powell et al (1990)	42	49	83	95	36	81	48	50
Laurin et al (1996)	40	48	62.5	70	27.5	NA	NA	NA
Pinto et al (1996)	32	49	75	47	34	28	94	55
Hilden et al (1973)	32	53	53	NA	NA	NA	NA	NA
Total	299	50	73	84	32	49	80	37
B								
Bacon et al (1994)	33	47	42	39	21	21	64	39
George et al (1998)	51	47	49	49	NA	54	28	NA
Sanyal et al (1998)	62	49	64	64	40	NA	NA	58
Mc Cullough et al (1998)	98	NA	50	50	50	NA	NA	30
Total	244	48	52	52	41			39
C								

لیپیدپراکسیدازها می‌باشد. تزریق داخل پریتوان انسولین در دیالیز صفاقی دراز مدت بـه اسـتئاتوز و استئاتوهپاتیت در ناحیه زیر کپسولی کبد در بیماران دیابتی و وابسته به انسـولین مـنجر مـی‌شود. ایـن موضوع و در نتیجه FFA به NASH نمایانگر نقش اساسی انسولین در بروز همراه با چـاقی مـی‌باشد. انسولین سبب مهار اکسیداسیون حد توکسیک در کبد می‌شود(۳۵). افراد چاق نه تنها در بافت‌های چـربی دارند FFA افزایش سطح FFA ذخایر بیشتری از به اثر انسولین نیز مقاوم بوده و سطح پلاسمایی در آنها بالاتر است. FFA بلکه سطح انسولین در افراد چاق ممکن است طبیعی و یا افزایش یابد و تا اندازه‌ای کافی است از از کبد سطوح بالا رفتهٔ انسـولین بـا تجمع همراه است. FFA که از خروج در کبد FFA جلوگیری نماید. بنابراین توسط در مطالعات انجام شده در موش‌های چاق نـقش تـولید غـیرطبیعی سیتوکین‌ها مطرح شده [1] است. افزایش تـظاهر پایه چربی افراد چاق مشاهده شـده است و ایـن مـوضوع شـاید عـلت مـقاومت TNFαبـافت بـه انسولین نیز بـاشد. از سـوی دیگـر مـقاومت بـه انسولین و افزایش دریافت اسیدهای چرب در کبد دو اخــتلال مـتابولیک در سـرم افـزایش یـافته و انسولین اکسیداسیون اسیدهای NASH غیرطبیعی می‌باشند. میزان انسولین چـرب در مـیتوکندری را مهار می‌نمایند. این موضوع منجر به تجمع اسیدهای چرب در داخل سلول‌ها شده و موجب آسیب مستقیم به کبد می‌شود (۳۴).

پاتوژنز NASH در Bypass ژوژنوم بـه چـند دلیل می‌باشد که عبارتند از:

- جذب محصولات باکتری‌ها
- جذب اسیدهای صفراوی از لوپ کور روده
- سوءجذب پروتئین
- کمبود FFA و ویتامین E
- افـزایش سـطح اسیدهای چـرب ازاد در گردش طی کاهش وزن.
- تـجویز و استفاده از رژیـم غـذایـی کـم کربوهیدرات و کم‌چربی و با پروتئین بالا می‌تواند از نارسایی حاد کبد به دنبال عمل جراحی Jejunal bypass مـمانعت کـند. در مـطالعه‌ای تـوسط Wanless و Lentz(۳۵) دیده شده که بیمارانی که

جدول شماره(۳-۳): پاتوژنزاستئاتورکبدی (۳۴)

افزایش تحویل اسیدهای چرب آزاد به کبد
- چاقی
- محرومیت غذایی
افزایش تولید اسیدهای چرب در کبد
- مصرف کربوهیدرات زیادی (مثل TPN)
کاهش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری
- کمبود کارنی‌تین
- اختلال عملکرد میتوکندری‌ها
کاهش تبدیل تری‌گلیسیریدها به VLDL درکبد
- کمبود آپولیپوپروتئین سنتتاز
- اختلال در استریفیه شدن کلسترول
- کمبود کولین
- سوءتغذیه پروتئینی
اختلال در ترشح VLDL توسط سلول‌های کبدی

1. Tumor Necrosis Factor α

قبل از مرگ به دلایل مختلف دچار کاهش وزن شده‌اند با دریافت کالری به صورت کربوهیدرات از راه وریدی در نتیجهٔ تحریک ترشح انسولین، اکسیداسیون در لیپولیز FFA کبد آنها مهار می‌شود. کم کردن وزن با لیپولیز قابل توجه و تجمع اسیدهای چرب آزاد در کبد همراه است. وقتی افراد چاق با گرسنگی، وزن خود را کم می‌کنند، سطح انسولین کاهش می‌یابد. زمانی که افراد چاق تحت عمل جراحی برای bypass کاهش وزن قرار می‌گیرند سطح انسولین خون آنها افزایش می‌یابد. علت آن ادامهٔ مصرف غذا و تحریک ترشح انسولین است. افزایش ترشح انسولین در این بیماران به تجمع FFA در کبد منجر می‌شود.

مکانیسم‌های زمینه‌ای آسیب کبدی در NASH و در هپاتیت الکلی ممکن است شبیه باشند و این موضوع با توجه به نسبت‌های مشابه AST میتوکندریال به AST توتال تأیید می‌شود.

تجمع FFA در سلول‌های کبدی می‌تواند به تورم، افزایش شکنندگی و نفوذپذیری غشاءهای میتوکندری‌ها و در نتیجه منجر به افزایش نسبت AST میتوکندریال به AST توتال شود.

علت این که چرا در برخی افراد غیرچاق، غیردیابتی و غیرالکلی، استئاتوز کبدی بروز می‌کند نامعلوم است. به نظر می‌رسد که وجود یک اختلال ژنتیکی در آپولیپوپروتئین‌ها مسئول آن باشد و در برخی موارد با سیروز کریپتوژنیک هیپوبتالیپوپروتئینمی بیشتر مشاهده می‌شود(۳۴).

علایم و نشانه‌ها

اکثر بیماران بدون علامت هستند. تعداد کمی از بیماران، شکایت‌های غیراختصاصی مثل احساس ناخوشی مبهم شکم یا درد ربع فوقانی و راست شکم، ضعف، خستگی و بی‌حالی دارند (۱۸). در اکثر بیماران هنگام بررسی سایر اختلالات نظیر فشارخون بالا، سنگ‌های صفراوی، بیماری عروق کرونر، نارسایی احتقانی قلب، هیپوتیروئیدی و ... به این بیماری مشکوک شده و معمولاً به صورت اتفاقی اختلال در آزمون‌های کبدی مشخص می‌شود.

در معاینهٔ این بیماران به جز چاقی، در اکثر موارد یافتهٔ غیرطبیعی دیگری وجود ندارد. در برخی از بیماران هپاتومگالی تنها یافتهٔ موجود است. هپاتومگالی می‌تواند احساس درد مبهم در ربع فوقانی و راست شکم را توجیه نماید. در صورت تشدید بیماری کبدی و بروز سیروز می‌توان علایم و نشانه‌های افزایش فشار ورید پورت از جمله اسپلنومگالی، آسیت و آنژیوم عنکبوتی را مشاهده نمود (۳۶).

تشخیص

بیماران مبتلا به NASH معمولاً دارای تغییرات آنزیمی به صورت افزایش سطوح آمینوترانسفرازهای سرمی خفیف تا متوسط و

معمولاً کمتر از ۴ برابر حد طبیعی است. علایم و نشانه‌های نارسایی کبد (مثل هیپوآلبومینمی، هیپربیلی‌روبینمی و افزایش زمان پروترومبین) دیده نمی‌شوند. البته ذکر این نکته ضروری است که همهٔ بیماران مبتلا به NASH دچار افزایش آنزیمی نشده و گاهی اوقات هنگام سونوگرافی شکم، به صورت اتفاقی تشخیص داده می‌شوند. افزایش آمینوترانسفراز سرمی نمی‌تواند در مورد سیر پیشرفت بیماری به طرف سیروز راهنما باشد. نسبت ALT به AST در NASH معمولاً بیش از یک است (در غیاب سیروز) ولی در هپاتیت الکلی معمولاً کمتر از یک می‌باشد.

گاماگلوتامیل‌ترانس‌پپتیداز سرمی (GGT) با افزایش چربی موجود در کبد، افزایش می‌یابد ولی این افزایش معمولاً همراه با افزایش آمینوترانسفرازها است.

تشخیص NASH براساس عدم وجود مصرف قابل توجه الکل استوار است. البته اثبات این امر مشکل می‌باشد و برخی بیماران آن را انکار می‌کنند. Pinto و همکارانش نشان داده‌اند که افتراق موارد NASH از بیماران سرپایی بدون علامت با هپاتیت الکلی براساس یافته‌های کلینیکی و آزمایشگاهی مشکل است (۲۳). دوایندکس، Desialylated Transferrin و ایزوآنزیم میتوکندریال AST بیش از سایر آزمون‌های دیگر در تشخیص مصرف طولانی‌مدت الکل حساس و اختصاصی می‌باشند.

Fletcher و همکارانش (۴۲) نشان داده‌اند که نسبت Desialylated Transferrin به Total Transferrin بیش از 0.013 حساسیت ۸۱ درصد و اختصاصی بودن ۹۸ درصد در تشخیص مداوم مصرف الکل است و قطع مصرف الکل برای مدت بیش از ۷ روز به کاهش متوسط ۲۸ درصد در این نسبت منجر می‌شود. نسبت AST میتوکندریال به AST توتال دارای اختصاصی بودن تنها ۵۰ درصد در افتراق بیماران NASH، بیماران الکلی است.

آزمون‌های دیگر مثل MCV[1]، گاما-گلوتامیل ترانس‌پپتیداز و نسبت AST به ALT بیش‌از ۲ در تشخیص NASH از بیماران‌الکلی مفید نمی‌باشند(۴۲).

علم طب ماهیت پروسهٔ پاتولوژیکی که سبب افزایش مزمن سطوح پلاسمایی ALT و AST، بدون بررسی نمونه‌های بیوپسی کبد می‌شود را نمی‌تواند پیشگویی کند. Van Ness و Diehl نشان داده‌اند که ارزش پیشگویی کننده تشخیص کبد چرب غیرالکلی قبل از بیوپسی کبد تنها ۵۶ درصد برای NASH و ۸۶ درصد برای بیماری الکلی کبد است.

بررسی کامل و وسیع جهت بررسی علل اختلال در آزمون‌های کبدی در این بیماران ضروری است. شرح حال و تاریخچهٔ دقیق، اغلب وابستگی بیماری کبدی به الکل و یا مشکلات و مسایل دارویی را روشن می‌سازد.

1. Mean Corpuscular Volume

آزمـون‌های آزمـایشگاهی جـهت بـررسی ویروس‌های هپاتیت B و C(HBsAg, HCV Ab)، وضـعیت آهـن بـدن (TIBC, Serum Iron)، انـدازه‌گیری سـرولوپلاسمین سـرم و فـنوتیپ الفـا یک آنـتی‌تریپسین و آنـتی‌بادی‌های انتی‌میتوکندریال و آنتی‌میکروزومال و آنـتی‌نوکلئر باید جهت بررسی علل بالقوه درمان‌پذیر بیماری مزمن کبد صورت گیرد. در همهٔ بیماران بـاید تست تحمل گلوکز و پروفیل چربی‌های خون بررسی‌شوند.

با وجودی که همراهی کبد چرب، با هپاتیت و C ذکر شده است ولی ارتباطی بین NASH هپاتیتC وجود ندارد (۱۸).

برای تشخیص NASH، باید سطوح سـرولوپلاسین، آلفـا-یک آنتی‌تریپسین، تستوای عملکرد کلیه و سطوح الکترولیت‌ها در محدودهٔ طبیعی می‌باشند و آزمون آنتی‌ژن سـطحی هـپاتیت B (HBsAg) نیز باید منفی باشد.

انجام سونوگرافی کبد و سونوگرافی داپلر عروق کبدی و عروق پورت مفید است.

سونوگرافی در NASH، افزایش اکوی کبد یا کبد براق را نشان می‌دهد (۱۸). این یافته بـرای NASH اختصاصی نبوده و از آن به تنهایی جهت تشخیص استفاده نمی‌شود. حساسیت سونوگرافی ۱۰۰ درصد نیست. در برخی شرایط سونوگرافی کبد طبیعی است. در سی‌تی‌اسکن کبد تغییرات چربی به صورت کاهش دانسیتهٔ کبد در مقایسه با طحال (با نسبت کمتر از ۰/۹) دیده می‌شود. برای اکثر بیماران که در سونوگرافی، کبد چرب تشخیص داده می‌شود، نیازی به انجام سی‌تی‌اسکن و MRI نیست.

در صـورت عـدم کـفایت آزمون‌ها، جـهت تشخیص قـطعی NASH بـیوپسی کـبد تـوصیه می‌شود. در مواردی که اختلال در آنزیم‌های کبدی به صورت مداوم وجود دارد، پیگیری در طی ۶ ماه بعد توصیه مـی‌شود. بـه دلیـل آن کـه حسـاسیت آمـینوترانسـفرازهـای سـرمی در تـعیین وجـود استئاتوز یا هپاتیت لوبـولار در افـراد چـاق کـافی نـیست و احـتمال پـیشرفت NASH وجـود دارد، بـررسی هـیستولوژیک تـوصیه مـی‌شود. البـته می‌توان برای مدت کوتاهی به بیمار رژیم غذایـی متاسب و کاهش وزن را توصیه نمود. چـنانچه بـا توصیه‌های داده شده اختلال در انزیم‌های کـبدی اصلاح نشد، بیوپسی کبد توصیه می‌شود.

روش بـرخـورد بـا مـوارد اخـتلال در آمینوترانسفرازهای سرمی

امـروزه درخـواست آزمـون‌های کـبدی جـزو آزمایشات معمول درخواست شده تـوسط پـزشکان می‌باشد. وجود اختلال در میزان آمینوترانسفرازهـای

سرمی در غیاب علایم و نشانه‌های دال بر بیماری‌های کبدی شایع است. گرچه آمینوترانسفرازها در همهٔ بافت‌های بدن وجود دارند ولی افزایش آنها بیشتر نمایانگر ضایعهٔ کبدی است.

استئاتوز کبدی از علل شایع اختلال در آمینوترانسفرازهای سرمی می‌باشد ولی علل دیگر را نیز باید مدنظر داشت.

اولین قدم در ارزیابی بیماری که آنزیم‌های کبدی وی بالا است تکرار آزمایشات جهت تأیید آن می‌باشد. در صورت بالا بودن آنزیم‌ها در آزمون مجدد، پزشک ارزیابی خود را براساس وجود یا عدم وجود علایم، سن، جنس و شدت اختلال تنظیم خواهد کرد. افزایش خفیف (کمتر از ۲ برابر طبیعی) ممکن است اهمیتی نداشته باشد، به خصوص اگر حالت‌های موجود در جدول شمارهٔ ۳-۴، کنار گذاشته شوند.

آمینوترانسفرازهای سرمی، معیار حساسی جهت ارزیابی آسیب سلول کبدی به شمار می‌رود و تشخیص بیماری‌های هپاتوسلولر به ویژه هپاتیت ویرال مفید می‌باشد. در حالت طبیعی مقادیر اندکی از آمینوترانسفرازها در سرم وجود دارند و معمولاً کمتر از ۳۰ تا ۴۰ واحد در لیتر است.

آسپارتات آمینوترانسفراز در کبد، عضلهٔ قلبی، عضلهٔ اسکلتی، کلیه‌ها، مغز، پانکراس، ریه، لکوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها وجود دارند. آلانین آمینوترانسفراز نیز به بالاترین مقدار در کبد

Table (4-3) (Ref: 37): Causes Chronically Elevated Aminotransferaseof Levels

Hepatic causes
Alcohol abuse
Medication
Chronic hepatitis B and C
Steatosis and nonalcoholic steatohepatitis
Autoimmune hepatitis
Hemochromatosis
Wilson's disease (in patients <40 years old)
Alpha1-antitrypsin deficiency
Nonhepatic causes
Celiac sprue
Inherited disorders of muscle metabolism
Asquired muscle diseases
Strenuous exercise

وجود دارد و اختصاصی‌ترین آزمون دال بر ضایعهٔ کبدی است. در ارزیابی علل افزایش آنزیم‌های کبدی، ابتدا باید تاریخچهٔ دقیقی از علل شایع اختلال در آنزیم‌های کبدی گرفته شود. از جملهٔ این موارد مصرف الکل، هپاتیت B، C، مصرف داروها و... را می‌توان نام برد.

علل افزایش آلانین آمینوترانسفرازها با توجه به جمعیت مورد مطالعه متفاوت است. در مطالعه انجام شده بر روی ۱۴۹ نفر بیمار بدون علامت با آلانین آمینوترانسفراز بالا، آمار زیر بدست آمد: ۵۶ درصد کبد چرب داشته، ۲۰ درصد هپاتیت C و ۱۱ درصد سابقهٔ مصرف الکل، ۳ درصد هپاتیت B و ۸ درصد علل دیگر مطرح شده است. در بررسی‌های انجام شده باید به علل شایع نظیر، هپاتیت ویروسی نوع B و C، هپاتیت اتوایمیون،



استئاتوز کبدی، هموکروماتوز، بیماری ویلسون، کمبود آلفا- یک آنتی تریپسین و علل غیرکبدی نظیر بیماری سلیاک و پلی‌میوزیت فکر کرد. داروها به عنوان یکی از علل افزایش آنزیم‌های کبدی مورد توجه می‌باشد. شایع‌ترین آنها داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضدتشنج و داروهای ضدسل می‌باشند

هیستولوژی

تغییرات هیستولوژیک NASH آینه‌ای از تغییرات هپاتیت الکلی است. برای تشخیص نیاز هیستولوژیکی NASH به بیوپسی کبد و بررسی وجود دارد.

هپاتوسیت‌های پری‌ونولر (سنتری لوبولر) تغییرات چربی ماکرو و میکرووزیکولر همراه با

Table (5-3) (Ref: 37) Laboratory Tests That May Identify The Cause Of Elevated Aminotransferase Levels In A Patient Eith No Symptoms

Test	Diagnosis
Initial tests	
Test for hepatitis C antibody in serum	Presence of hepatitis C antibody indicates chronic hepatitis C
Test for hepatitis B surface antigen, surface antibody, and core antibody in serum	Presence of hepatitis B surface antigen and core antibody indicates chronic hepatitis B
Measurement of serum iron and total iron - binding capacity	Iron Overload suggests hemochromatosis
Measurement of serum ceruloplasmin	Decreased ceruloplasmin levels suggest Wilson's disease (if patients is <40 years old)
Serum protein electrophoresis	Increase in polyclonal immunoglobulins suggests autoimmune hepatitis
Serum protein electrophoresis	Marked decrease in a globulin banda suggests alpha1-antitrypsin deficiency
Additional tests*	
Reverse transcriptase polymerase chain reaction for hepatitis C virus RNA	Presence of viral RNA indicates chronic hepatitic C
Alpha1-antitrypsin phenotyping	Presence of the ZZ phenotype indicates alpha1-antitrypsin deficiency
Tests for antiendomysial and antigliadin antibodies in serum	Presence of antibodies indicates celias sprue
Measurement of creatine kinase and aldolase	Elevated enzyme levels indicare disorders of striated muscle

ارتشاح پلی‌مرفونوکلئرها و لنفوسیت‌ها در فضای پورت و پارانشیم را نشان می‌دهند. تغییرات چربی و ارتشاح سلول‌های التهابی در تمام نواحی لوبول کبدی رخ می‌دهند. مشخصهٔ این بیماری نکروز فوکال هپاتوسیت‌های سنتری لوبولار است. برای تشخیص NASH وجود تغییرات چربی (استئاتوز) و التهاب لوبولر (هپاتیت) ضروری است ولی تغییرات دژنراسیون هپاتوسیت‌ها، نکروز، فیبروز و اجسام هیالن مالوری ممکن است دیده نشوند. فیبروز در NASH معمولاً از نواحی سنتری لوبولار (پری‌ونولر) شروع می‌شود. شیوع فیبروز خفیف تا متوسط ۷۶ تا ۱۰۰ درصد موارد است و شروع سیروز در بزرگسالان ۷ تا ۱۶ درصد موارد می‌باشد. سیروز در بچه‌ها دیده نمی‌شود (۲۲، ۲۱، ۱۸، ۱۶).

بررسی به عمل آمده در افراد چاق قبل از جراحی Bypass روده، در ۳۰ درصد موارد فیبروز کبدی و تنها در ۶ درصد موارد فیبروز شدید و ۳درصد موارد سیروز دیده می‌شود. ولی بعد از جراحی روده، Bypass آمار فوق به شدت افزایش می‌یابد.

اجسام هیالن‌مالوری در ۹ تا ۹۰ درصد بیماران دیده می‌شود. این اجسام در هپاتیت الکلی نیز یافت می‌شود. اجسام هیالن‌مالوری در مبتلایان به NASH همراه با چاقی، دیابت قندی، بیماری وبر-کریستین، گاستروپلاستی و مصرف آمیودارون وجود دارد.

Wanless و همکارانش (۲۱) در مطالعه‌ای نشان دادند نمونه‌های بیوپسی کبد به دست آمده از افراد چاق در مقایسه با افراد کنترل و براساس بررسی وجود قطرات بزرگ چربی دریافتند که ۱۸/۵٪ افراد چاق و ۲/۷٪ افراد لاغر استئاتوهپاتیت در بیوپسی کبد داشته‌اند. البته در این مطالعات در مورد شیوع استئاتوهپاتیت در افراد چاق به دلیل اختلاف در نمونه‌گیری از کبد تفاوت وجود دارد.

Wanless و Lentz (۲۱) نشان دادند که شیوع فیبروز در افراد به شدت چاق از افراد لاغر بیشتر است و یک علت آن همراهی دیابت غیروابسته به انسولین در افراد چاق است. با هر درجه‌ای از چاقی، مردان و زنان به یک نسبت دچار استئاتوز، استئاتوهپاتیت و فیبروز می‌شوند.

Lee ذکر کرده که معیارهای ورودی برای NASH در مطالعات اخیر (شامل مطالعهٔ Bacon همکارانش) نیاز به وجود استئاتوزماکرووزیکولر همراه با التهاب پارانشیمال به تنهایی دارد. در این شرایط حتماً باید علل دیگر استئاتوز همراه با التهاب غیراختصاصی مثل بیماری ویلسون، لاکتوزومی و مسمومیت با متوترکسایت کنار گذاشته شوند.

> ***یافته‌های هیستولوژیک NASH شامل طیف وسیعی از استئاتوهپاتیت خفیف تا فیبروز (Bridging) و سیروز است.***

در حقیقت اکثر بیماران مورد بررسی در مطالعات Bacon و همکارانش شامل کسانی بودند که فیبروز Trivial داشته و معیارهای تشخیصی کامل‌تری داشتند و شامل زنان چاق مبتلا به دیابت یا هیپرلیپیدمی بودند.

سیر بالینی

مطالعات متعددی نشان داده که در ۴۰ درصد بیماران مبتلا به NASH، درجهٔ فیبروز در طول زمان افزایش می‌یابد و درصد پیشرفت آن در مواردی که در بدو، تشخیص NASH فیبروز قابل توجهی داشته‌اند، بیشتر است. سیروز مرتبط به چاقی در ۰/۳ درصد جمعیت عمومی در اتوپسی‌ها وجود دارد و در ۱/۸ درصد بیماران چاق نیز در اتوپسی سیروز دیده می‌شود.

مطالعات اخیر نشان داده که درصد قابل توجهی از موارد سیروز کریپتوژنیک به دلیل NASH می‌باشد و علت آن همراهی زیاد سیروز کریپتوژنیک با چاقی، دیابت نوع دو و هیپرلیپیدمی است. NASH می‌تواند به سیروز منجر شود البته تشخیص کبد چرب به تنهایی در بیوپسی کبد با سیر خوش‌خیمی همراه است (۳۹ و ۳۸).

درمان

درمان واحدی جهت NASH وجود ندارد. درمان NASH باید در جهت درمان بیماری‌های زمینه‌ای معطوف شود. به دلیل این که چاقی شایع‌ترین حالت همراه با NASH می‌باشد، کاهش وزن به طور جدی توصیه می‌شود. به هر حال برای به دست آوردن وزن ایده‌ال و کاهش وزن در بیماران چاق مشکلات زیادی وجود دارد. کاهش وزن حتی در برخی موارد که مبتلایان از درد ربع فوقانی و راست شکم شاکی هستند، به برطرف شدن درد شکم منجر می‌شود. کاهش وزن باید به صورت تدریجی و متعادل صورت گیرد. مؤثر بودن کاهش وزن در درمان استئاتوز کبدی و طبیعی شدن آمینوترانسفرازهای سرمی به اثبات رسیده است. باید توجه داشت که محرومیت غذایی جهت کاهش وزن توصیه نمی‌شود و مصرف مواد پروتئینی و مواد مغذی اساسی حذف نشده و به مقدار کافی مصرف شوند. در موارد محرومیت غذایی، مقادیر بیشتری چربی از بافت‌های چربی محیطی وارد خون و سپس کبد می‌شود و این موضوع سبب بدتر شدن وضعیت کبدی بیمار می‌شود.

در موارد عدم تحمل به گلوکز، دیابت و یا هیپرلیپیدمی، اصلاح وضع تغذیه و درمان طبی جهت مهار آنها ضرورت دارد. در صورت مصرف داروهایی که با ایجاد کبد چرب همراهند، باید به مصرف آنها خاتمه داد.

مصرف داروی Ursodexycholic Acid با مقدار ۱۵-۱۳ mg/kg/day علاوه بر کاهش چربی‌های خون و اثرات مستقیم حفاظتی می‌تواند میزان آمینوترانسفرازهای سرمی و استئاتوز کبدی را کاهش دهد.

خلاصه

NASH حالتی از بیماری مزمن کبدی است که در بیوپسی کبد بیماران مبتلا به آن، یافته‌های مشابه هپاتیت الکلی دیده می‌شود. گرچه بیماری در خانم‌ها، مبتلایان به دیابت و افراد چاق بیشتر دیده می‌شود ولی مطالعات اخیر بیانگر آن است که تعداد قابل توجهی از بیماران بدون این شرایط می‌باشند. در تعدادی از بیماران، بیماری با درجات متغیری از فیبروز کبد همراه بوده که بالاخره به سیروز و مرگ ناشی از پیشرفت بیماری مزمن کبدی منجر می‌شود. به همین دلیل شناسایی NASH اهمیت دارد و در بررسی علل افزایش آنزیم‌های کبدی بدون دلیل باید بیوپسی کبد انجام شود. زیر بنای اصلی درمان در این بیماری کاهش وزن در افراد چاق است.

REFERENCE:

1 Cairn SR, Peters TJ. Isolation of micro -and macro - droplet fractions from needle biopsy specimens of human liver and determination of the subcellular distribution of the accumulating liver lipids in alcoholic fatty liver. Clin Sc: 1984; 65: 337-345.

2. Underwood ground KE. prevalence of fatty liver in healthy male adults accidentally killed aviat space Environ med. 1984; 55: 59-61.

3 Zetterman RK. Fatty Liver In: Disease of the liver. eight edition. 1999. Lipincott Williams Wilkins

4 Dianzani MU. Hepatotoxicology. In: meeks RG, Harrison SD, Bull RJ, eds. Biochemical aspects of fatty liver. Boca Raton. CRC, 1991: 327-399.

5 Rubin E, lieber CS. Alcohol - induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers N Eng J Med 1988, 278 869-876.

6 Horning MG, Williams EA, Maling MH, et al. Depot fat as a source of increased liver triglycerides after ethanol. Biochem Biophys Res commun 1960; 3: 635-640

7. Lieber CS, Schmid R. The effect of ethanol on fatty acid metabolism: Stimulation of hepatic acid synthesis in vitro. J Clin Invest 1961; 40: 394-399.

8 Leevy CM Fatty liver A study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature Medicine 1962; 41 249-278.

9. Morgan Ny, Sherlock S, Scheuer PJ, Acute Cholestasis, hepatic failure, and fatty liver in the alcoholic Scand J Gastroenterol 1978; 313. 299-303.

10 Braillon, capron JP, Herve MA, et al Liver in obesity. Gut 1985; 26: 133-139

11 Teli MR, James OFW, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver a follow-up study Hepatology 1995; 1714-1719

12 Chatila R, West B. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes Medicine 1996; 75: 327-333.

13 Fisher RC. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition Gastroenterol Clin N Am 1989; 18 645-666.

14 Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. N Eng J Med 1985; 313: 367-370

15 Mckenzie R, Fried MW, Sallie R et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. N Eng J Med 1995; 333 1099-1105

16 Ludwig J viggiano TR, McGill DB, oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. mayo clin proc. 1980; 55: 434-8.

17 Iton S, Yougel T, Kawagoe K, Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1987; 82: 650-654.

18 Sheth SG, Gordon FD, chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997, 126. 137-145

19 Lee RG, Nonalcoholic steatohepatitis. a study of 49 patients. Hum pathol 1989, 20 594-598

20. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics a clinical and histologic comparison with alcohol-induced injury. Gastroenterology 1988; 95: 1056-1062.

21 Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology 1990; 12: 1106-1110.

22. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney C G et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity Gastroenterology 1994; 107: 1103-1109.

23. Pinto HC, Baptista A, camilo ME, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Clinicopathological comparsion with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. Dig. Dis Sci. 1996, 41 172-179

24 Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. Am J Med 1979, 67 811-16

25 Kern WH, Heger AH, Payne JH, et al. Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity. Arch pathol lab Med 1973; 96: 342-6.

26. Macsween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. Semin liver Dis 1986, 6 221-32.

27 Alcoholic liver disease: morphological manifestation. Review by an international group Lancet 1981, 6. 221-32.

28 Gerber MA, popper H. Relation between central canals and portal tracts in alcoholic hepatitis A contribution to the pathogenesis of cirrhosis in alcoholic S. Hum pathol 1972; 3: 199 207

29. Powell EE, cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of non alcoholic steatohepatitis a follow up study of forty - two patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11: 74-80

30 Storey E, Anderson GJ, mack u, et al. Desialylated transferrin as a serological marker of chronic excessive alcohol ingestion Lancet. 1987; 1: 1292-4.

31 Nonomura A, Mizukami Y, Jadmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis [letter]. Gastroenterology 1995; 108: 1607.

32. Baldridge AD, perez - Atayde AR, Graeme - cook F, et al Idiopathic Steatohepatitis in childhood a multicenter retrospective study. J pediatr 1995; 127: 700-4.

33 Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med. 1997, 126. 137-145

34. Neuschwander BA, Bacon BR: Nonalcoholic steatohepatitis. Med. Clin. of Nor. Am 1996; 80 (5). 1147-1166.

35. Wanless IR, Bargman JM, oreopoulos D, Vas SI. Subcapsular steatonecrosis in responce to peritoneal insulin delivery: A clue to the pathogenesis of steatonecrosis in obesity. Mod pathol 1989, 2: 69-74

36 Itoh S, yougel T, Kawagoe K: Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and alcoholi hepatitis Am J Gastroenterol 1987; 82: 650.

37 Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal liver enzyme results in Asymptomatic patients N E J M 2000, April 27 (342): 1266-1271.

38. Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin. Gastroenterol 1995; 20: 127-130.

39. Keefe EB, Adesman PW, stenzel R, et al. steatosis and cirrhosis in and obese diabetic: resolution of fatty liver by fasting. Dig. Dis. Sci: 1987; 32: 441-445.

40. Commentary. Non-alcoholic steatohepatitis: Another disease of affluence. lancet. 1999; 353 (may 15): 1634-1636.

41. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? Ann Intern Med. 1989; 111: 473-8.

42. Fletcher LM, Kwoh-Gain, powell EE, et al. Markers of chronic alcohol ingestion in patients with nonalcoholic steatohepatitis: An aid to diagnosis. Hepatoloty. 1991; 13: 455-9.

سوال همراه با پاسخ:

۱. خانمی ۳۵ ساله که به دلیل درد ربع فوقانی راست شکم به پزشک مراجعه کرده و در بررسی‌های انجام شده افزایش آنزیم‌های کبدی (ALT, AST)، به حدود ۳ برابر حداکثر مقادیر طبیعی مشخص می‌شود. بامراجعه به پزشک داخلی بررسی و معاینه شده و یافته غیرطبیعی مشاهده نشده‌است. مشروبات الکلی مصرف نمی‌کند و سابقه زردی نیز ندارد. در سونوگرافی شکم، افزایش اکوژنیسیته کبد مشاهده می‌شود.کدام یک از موارد زیر در مورد این بیمار صحیح است؟

الف) آزمایش HBs Ag	ب)بیوپسی کبد

ج) مصرف Ursodeoxycholic acid	د) آندوسکوپی فوقانی

۲. مردی ۲۸ ساله با سابقه اعتیاد تزریقی از سه سال قبل در حال حاضر از حدود ۲ ماه قبل در زندان بسر می‌برد و دچار حالت تهوع و بی‌اشتهایی شده‌است. در بررسی آزمایشگاهی افزایش آنزیم‌های کبدی به حدود بیش از ۲۰۰۰ واحد می‌باشد. در معاینه قسمت راست و فوقانی شکم حساس است. سونوگرافی شکم، افزایش اکوژنیسیته کبد منطبق بر کبد چرب را نشان داده‌است. نامبرده تا ۶ ماه قبل از مشروبات الکلی به مقدار کم مصرف می‌کرده است. نتایج دیگر آزمایشات خونی عبارتند از:

HCV Ab Elisa= Negative
HBs Ag = Negative
HBc Ab = Positive

انجام کدام یک از اقدامات جهت این بیمار ضروری‌تر است؟

الف)HCV RNA(RT-PCR)	ب)HBV DNA (PCR)

ج)بیوپسی کبد	د)اندازه‌گیری اندکس Desialylated Transferrin

پاسخ سوال (۱):الف) - جهت تشخیص کبد چرب بررسی و رد سایر علل، از جمله HBV و از همه مهمتر هپاتیت‌مزمن ویرال ضروری است. انجام بیوپسی کبد در این مرحله توصیه نمی‌شود و نیاز به پی‌گیری بیشتری دارد و تا زمانی که علت افزایش آنزیم‌ها مشخص نشده، درمان دارویی توصیه نمی‌شود و انجام آندوسکوپی با توجه به عدم وجود شواهد دال بر سیروز کبدی نمی‌تواند در مورد تشخیص کمک‌کننده باشد.

پاسخ سوال (۲):الف) - با توجه به پرخطر بودن فرد از نظر ابتلا به هپاتیت C ضرورت انجامHCV RNA در این فرد دوچندان است و منفی بودن آزمون HCV Ab به روش الیزا ردکننده بیماری نیست و این موضوع خصوصاً در ۲ ماه اول پس از بروز علائم صادق است و برای تشخیص هپاتیت حادCباید HCV RNA را به روش RT- PCR سریعاً چک کرد.باتوجه به منفی بودن HBs Ag احتمال هپاتیت Bبعید است. انجام بیوپسی کبد در این مرحله کمکی نمی‌کند و به دلیل زندانی شدن وی از ۲ ماه گذشته احتمال هپاتیت الکلی نیز وجود ندارد

معرفی مؤلف:

دکتر سیدمؤید علویان متخصص داخلی و فوق‌تخصص گوارش و کبد از سال ۱۳۷۳ توان خود را در جهت تشخیص بیماری و درمان بیماران کبدی معطوف کرده است. ایشان در سال ۱۳۷۳، درمانگاه هپاتیت انتقال خون تهران را به عنوان اولین و تنها مرکز خاص بیماران کبدی در ایران راه‌اندازی نموده و در سال ۱۳۷۶ به عنوان عضو هیأت مؤسس انجمن حمایت از بیماران کبدی در تاسیس آن تلاش نموده است. اهتمام خود را به درمان این بیماران معطوف نموده‌است. نامبرده عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیةالله «عج» و در حال حاضر رئیس دانشکده پزشکی دانشگاه می‌باشد. از ایشان تا بحال بیش از ۲۵ جلد کتاب برای پزشکان عمومی، متخصصین و کتب آموزشی به زبان ساده جهت عموم مردم چاپ شده است.

آدرس: تهران ـ بلوار کشاورز ـ خیابان وصال‌شیرازی ـ روبروی سازمان انتقال خون تهران ـ پلاک ۹۲ ـ مرکز هپاتیت تهران .

تلفن: ۸۹۶۳۸۶۳
۸۹۶۷۹۲۳
E mail: sm _ alavian @ alavian - THC.org

Applicative Issues In Medicine (AIM Series)

Fatty Liver



By:
seyed moayed Alavian
Gasteroenterologist
Hepatologist